

ÜBER ZWEI NEUE SUBSTANZEN
MIT GLYKOSIDÄHNLICHER WIRKUNG
AM HERZ-LUNGENPRÄPARAT DES MEERSCHWEINCHENS

von

ARNULF EHMER

=

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0010

ÜBER ZWEI NEUE SUBSTANZEN
MIT GLYKOSIDÄHNLICHER WIRKUNG
AM HERZ-LUNGENPRÄPARAT DES MEERSCHWEINCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ARNULF EHMER

aus Herxheim b.L.

MAINZ 1964

Dekan: Professor Dr. Thomsen
Referent: Professor Dr. Lüllmann
Korreferent: Professor Dr. Kuschinsky
Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1964



Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST MAINZ
Augustinerstraße 64-66

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2
Versuchstiere	2
Apparatur	2
Blut	4
Narkose	4
Beatmung	4
Präparation	5
Verwendete Substanzen	6
Versuchsverlauf	6
Ergebnisse	8
Besprechung der Ergebnisse	14
Zusammenfassung	16
Literatur	17

1. EINLEITUNG

Für die positiv inotrope Wirkung des Digitalisglykoside und Digitaloide werden bestimmte Molekülgruppen und Konfigurationen verantwortlich gemacht. Dazu gehören der ungesättigte Lactonring an C 17, die räumliche Anordnung des Steranskeletts, dessen Ringe in cis-trans-cis-Konfiguration angeordnet sind, und die Hydroxylgruppe an C 3.

Neuerdings sind Substanzen synthetisiert worden, die im pharmakologischen Test glykosidähnliche Wirkungen aufweisen, ohne die erwähnten chemischen Eigenschaften zu besitzen. Es handelt sich um Prednison- und Progesteron-derivate. An C 3 und C 20 sitzt je ein GUANYLHYDRAZONrest. Es handelt sich also um Prednison-3,20-bisguanylylhydrazon (Prednisonbiguazon) und Progesteron-3,20-bisguanylylhydrazon (Progesteronbiguazon).

Beide Substanzen wurden am Meerschweinchen mit der Hatcher-Methode getestet und führten hier wie die Herzglykoside zu Störungen der Erregungsleitung, Arrhythmien und Herzstillstand. An der Erythrozytenmembran wird der aktive Iontentransport durch Prednison- und Progesteronbiguazon gehemmt. Am isolierten Meerschweinchenvorhof wurde eine positiv inotrope Wirkung festgestellt (KRONEBERG et al., EHMER et al.).

Als Fortsetzung dieser Versuche sollte die positiv inotrope Wirkung von Prednison- und Progesteronbiguazon an der Kammermuskulatur geprüft werden. Darüber hinaus interessierte die therapeutische Breite der beiden neuen Substanzen, die mit der von Strophanthin und Digitoxigenin verglichen werden sollte.

Es war naheliegend, für diese Versuche das Herz-Lungen-Präparat (HLP) zu verwenden, das von STARLING angegeben und von vielen modifiziert wurde. Das HLP hat bekanntlich den Vorteil, daß das Herz unter einigermaßen natürlichen Bedingungen arbeitet und die Herzleistung durch verschiedene, an den künstlichen Blutkreislauf angeschlossene Meßinstrumente erfaßt werden kann. Bei dem HLP wird der große Kreislauf durch ein Schlauchsystem ersetzt, während der kleine Kreislauf in natürlicher Weise mit dem rechten Herzen verbunden bleibt. Die Elastizität der Aorta wird durch einen Windkessel ersetzt. Ein künstlicher Widerstand ermöglicht die Regulierung des Blutdrucks. Der venöse Einflußdruck wird bestimmt von dem hydrostatischen Druck des einfließenden Blutes einerseits und von seiner Strömungsgeschwindigkeit andererseits. Ist die Strömungsgeschwindigkeit = 0, dann entspricht

der venöse Einflußdruck dem hydrostatischen Druck der Blutsäule zwischen dem Herzen und dem Blutspiegel des venösen Reservoirs. Umgekehrt sinkt der venöse Einflußdruck mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit. Bei einer Herzinsuffizienz des HLP ist das Schlagvolumen vermindert, das Minutenvolumen = Strömungsgeschwindigkeit des Blutes herabgesetzt, der arterielle Druck gesenkt und der venöse Einflußdruck erhöht. Bei konstantem arteriellem Widerstand und unveränderter Höhe des venösen Reservoirs sind arterieller Druck (nach dem HAGEN-POISEUILLESchen Gesetz) und venöser Einflußdruck (nach dem BERNOULLIschen Gesetz) abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Sinkender arterieller Blutdruck bedeutet steigenden venösen Einflußdruck und umgekehrt.

Daß Blutdruck, Minutenvolumen und Herzfrequenz am HLP nicht mit denselben Größen des intakten Organismus vergleichbar sind, ist klar. Darin besteht eben der Vorteil des HLP gegenüber Versuchen am Ganztier, wenn die Herzleistung beurteilt werden soll. Der Blutdruck wird nicht von Gefäßreaktionen beeinflusst. Er ist am HLP das alleinige Ergebnis der Herzleistung und deshalb ein Maß für sie. Während am intakten Organismus eine Herzinsuffizienz mit einer Hypertension verbunden sein kann, ist eine Herzinsuffizienz am HLP gleichbedeutend mit abgesunkenem Minutenvolumen und Blutdruck.

Da das zum Herzen führende vegetative Nervensystem mit seinem Einfluß auf die Herzfrequenz am HLP ausfällt, ist diese nur von der Bluttemperatur, dem Zustand der Herzmuskulatur und des Reizleitungssystems (Refraktärzeit) und den applizierten herzwirksamen Substanzen abhängig.

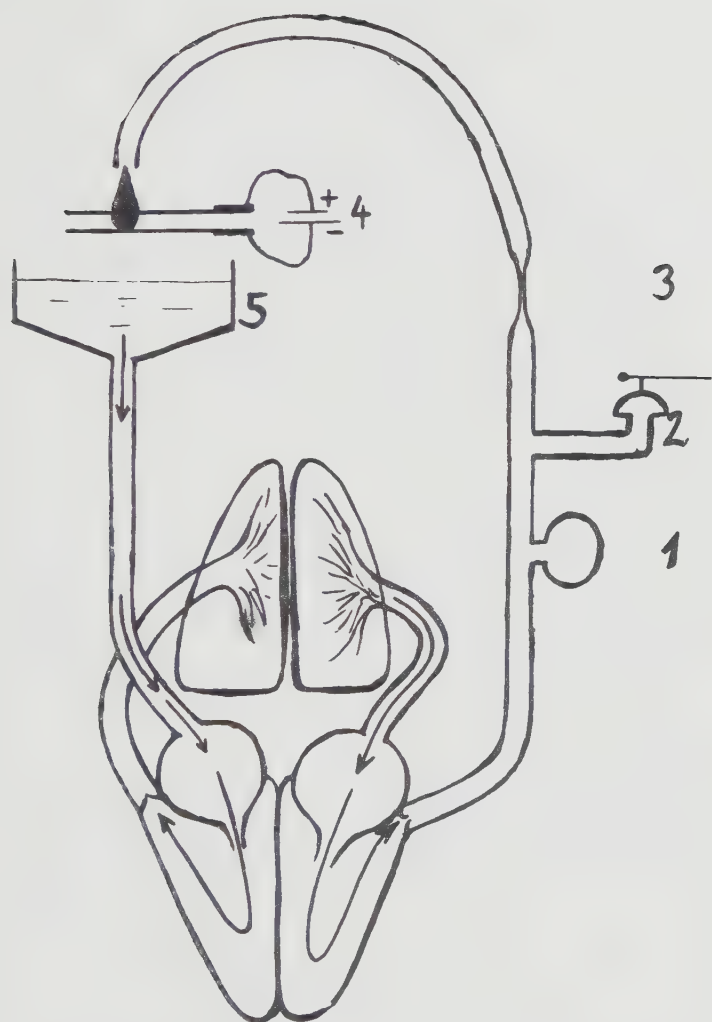
2. METHODIK

Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts verwendet. Die Tiere wogen zwischen 190 und 300 g. Die Ernährung bestand aus Altromin, Heu und Grünfutter. Die Versuche wurden in zwei Serien durchgeführt; jeweils im Juli und September.

Die Apparatur

Die Apparatur des Herz-Lungenpräparates (HLP) bestand aus dem arteriellen Schlauchsystem mit dem Windkessel 1, dem Manometer 2 und dem Widerstand 3. Es folgte das venöse Reservoir 5 und der venöse Schenkel des Schlauch-



systems. Zwischen arteriellen Schenkel und venöses Reservoir war ein Tropfenzähler 4 geschaltet. Das venöse Reservoir befand sich in einem Wasserbad, dessen Temperatur von einem Thermostaten auf 41 Grad Celsius gehalten wurde. Das in das Herz einfließende Blut erhielt dadurch eine Temperatur von 36-37⁰ C. Die Schläuche des künstlichen Blutkreislaufs bestanden aus PVC. Ihr Durchmesser betrug $\frac{1}{3}$ mm innen/außen. Als Manometer für den arteriellen Blutdruck wurde ein Condon-Quecksilbermanometer benutzt. Es war in etwa 10 cm Entfernung von der Aortenklappe an den arteriellen Schlauch angeschlossen. Die Elastizität des arteriellen Kreislaufsystems war durch einen Windkessel mit 5 ml Inhalt gewährleistet, der direkt vor dem Manometer an den arteriellen Schlauch angeschlossen war. Bedingt durch die Elastizität des arteriellen Blutkreislaufs und die Trägheit der Quecksilbersäule wurde anstatt einer breiten Blutdruckamplitude nur der arterielle Mitteldruck registriert. Dieser Mitteldruck wurde von dem Manometer über einen Schreibhebel direkt auf ein Rußkymogramm geschrieben. Der Widerstand bestand aus einer 8 cm langen Presse aus Plexiglas, die den arteriellen Schlauch komprimierte. Eine kräftige Einstellschraube mit feinem Gewinde erlaubte es, den Blutdruck auf die gewünschte Höhe genau einzustellen. Das Minutenvolumen wurde mittels Tropfenzähler gemessen. Die Impulse des Tropfenzählers wurden auf einen Ordinatenschreiber nach FLEISCH geleitet, dessen Schreibhebel mit der Geschwindigkeit 5 cm/sec anstieg. Die Höhe der vom Ordinatenschreiber geschriebenen Kurve hing von der Tropfgeschwindigkeit ab, da jeder Tropfen einen Impuls auslöste, der den Anstieg des Schreibhebels unterbrach.

Nahm das Minutenvolumen ab, dann stieg die Kurve an, da ja auch das Zeitintervall zwischen den einzelnen Tropfen anstieg. Aus der Steighöhe des Schreibhebels des Ordinatenschreibers ließ sich die Tropfenzahl/min und damit das Minutenvolumen berechnen. Es wurde eine empirisch gefundene Eichformel gebildet, nachdem gemessen worden war, daß 200 Tropfen Blut = 13 ml ergaben:

$$MV = \frac{3,9 \cdot 5}{x} = 19,5 : x$$

$$MV = \text{Minutenvolumen in ml}$$

$$x = \text{Höhe der Kurve in cm}$$

Die Höhendifferenz zwischen dem Blutspiegel des venösen Reservoirs und dem Herzen betrug rund 7 cm. Dabei war das Minutenvolumen durchschnittlich 8-10 ml/min.

Das Blut

Es wurde ausschließlich Meerschweinchenblut verwendet. Für einen Versuch wurden 5 ml Tyrode zu 20 ml heparinisiertem Blut zugegeben. Zur Gerinnungshemmung wurde Heparin $1 \cdot 10^{-2}$ verwendet. Von dieser Lösung wurden jeweils 2 ml auf 100 ml Blut gegeben. Das Blut wurde bis zu drei Tagen im Kühlraum aufbewahrt, da es bei anderen Versuchen gewonnen wurde.

Vor jedem Versuch wurde das Blut nochmals gefiltert und drei Tropfen der oben angegebenen Heparinlösung zugefügt. Als Filter wurden Wattefilter verwendet, die mit Tyrode angefeuchtet worden waren.

Die Narkose

Ein Meerschweinchen von 190 - 300 g Gewicht erhielt 25 - 40 mg Hexobarbital intraperitoneal. Sobald das Tier eingeschlafen und die Stellreflexe verschwunden waren, wurde es auf das Operationsbrett gebunden.

Die Beatmung

Mit einem Längsschnitt vom Processus xiphoideus sterni bis zur Mandibula wurde die Haut durchtrennt und dann stumpf zu den Flanken hin abpräpariert. Unterhalb des Larynx wurde die Trachea in einer Länge von etwa 1 cm sauber freipräpariert und mit einem Zwirnsfaden umschlungen. Mit einem halbkreisförmigen Schnitt wurde die Trachea eröffnet und die Atemkanüle eingebunden. Dabei war darauf zu achten, die Tracheotomie möglichst blutungsfrei durchzuführen, da sonst Blutkoagel die Atemwege verlegen konnten. Nach der Tracheotomie wurde das Tier vorsichtig beatmet; Frequenz etwa 70/min. Maß für die Stärke der Beatmung war das Ausmaß der Thoraxexkursionen. Zur Beatmung wurde Carbogen benutzt, das in einer Flasche bei 5-6 Atü Druck aufbewahrt wurde. Die Stromstärke des Carbogens wurde mittels Nadelventil geregelt. Der Gasstrom wurde auf seinem Weg von der Flasche zum Tier von einer durchbohrten Welle unterbrochen, die rotierte, und bei jeder Umdrehung den Gasstrom zweimal durchtreten ließ. Dabei kam es jedesmal zur Inspiration.

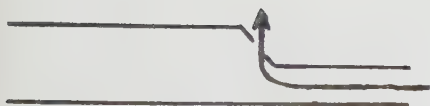
Der Bau der Welle führte zu einer kürzeren Inspiration- und einer längeren Expirationszeit. Während der Expirationsdauer strömte die Atemluft durch eine Öffnung in der Trachealkanüle ab. Diese Öffnung hatte einen Durchmesser von 1-2 mm und lag nahe an der Trachea, um den funktionellen Totraum möglichst klein zu halten. Da die Elastizität des Lungengewebes die Expiration bewirkt, muß jede Überblähung, die zu einer Überdehnung des ela-



EXPIRATION



INSPIRATION



EXPIRATION



INSPIRATION

stischen Gewebes führen würde, vermieden werden. In dieser Beziehung sind die Lungen des Meerschweinchens, verglichen mit der Ratte, besonders empfindlich. Da mit Carbogen beatmet wurde (95% O₂), konnte die Inspirationsluft eingeschränkt werden, ohne eine Hypoxämie zu riskieren.

Die Präparation

War die Beatmung eingestellt, wurden die Bauchmuskeln am Processus xiphoideus sterni quer durchtrennt und die Aa. thoracicae internae abgeklemmt. Da die Lungen durch das Zwerchfell hindurchschienen, konnte die Pars costalis des Diaphragma von der Thoraxwand gelöst werden, ohne eine Verletzung der Lungen zu riskieren. War der Pneumothorax gesetzt, wurden die Rippen rechts und links, von caudal nach kranial bis zu den Claviceln, durchtrennt. Das Herz wurde von der vorderen Thoraxwand gelöst, mit der es durch Bindegewebe verbunden ist. Das freipräparierte Sternum mit den vorderen Rippenenden wurde in Höhe des Manubrium abgeklemmt und abgetragen, der freie Rand des Diaphragma mit einer Klemme nach caudal gezogen. Um die rhythmischen Kontraktionen des Zwerchfells auszuschalten, wurde der linke Nervus phrenicus durchtrennt, und der rechte N. phrenicus mit einer Pinzette gequetscht. Um die Vena cava caudalis wurden zwei Fäden geschlungen. Um die Vena cava cranialis wurde ein Faden gelegt, die Aorta ascendens bis zum Truncus brachio-cephalicus freigelegt. Um den Tr. brachiocephalicus wurde ein Haltefaden geschlungen, um die Aorta selbst ein Faden lose geknotet. Der Herzbeutel wurde erhalten.

In das venöse Reservoir wurden 25 ml Blut-Tyrode gegossen und der venöse Schlauch retrograd gefüllt. Dann wurde der venöse Schlauch in die V. cava caudalis eingebunden, wobei er bis in den rechten Vorhof vorgeschoben wurde, um einen ungehinderten Zufluß zum Herzen zu erreichen. Der arterielle Schlauch wurde in die Aorta eingebunden. Dabei war zu beachten, daß der Schlauch nicht in den Bereich der Aortenklappe oder der Coronarostien geriet, da er in diesem Falle eine Aorteninsuffizienz bzw. eine Coronarinsuffizienz verursacht hätte.

Dann wurde sofort der venöse Zufluß in vollem Umfang freigegeben, der Widerstand langsam zuge dreht und der Blutdruck eingestellt. Zuletzt wurde der lose um die V. cava cranialis gelegte Knoten zugezogen und der Thorax mit warmer Tyrode gefüllt.

Die verwendeten Substanzen

Zur Erzeugung der Herzinsuffizienz wurde eine Hexobarbitallösung $2 \cdot 10^{-2}$ benutzt. Um die Herzinsuffizienz zu beseitigen, wurden verwendet:

g-Strophanthin $5 \cdot 10^{-5}$ und
Digitoxigenin $5 \cdot 10^{-4}$ als Vergleichssubstanzen für
Prednisonbiguazon $5 \cdot 10^{-4}$ und
Progesteronbiguazon $5 \cdot 10^{-4}$.

So verschieden Digitalisglykoside und Digitaloide in ihrer chemischen Struktur auch immer sein mögen (siehe Abbildungen), so besitzen sie doch bestimmte Molekülgruppen und Konfigurationen gemeinsam, die man für ihre positiv inotrope Wirkung verantwortlich macht. Es sind dies:

1. Ein an C 17 hängender, ungesättigter Lactonring.
2. β -ständige Hydroxyle an C 3 und evtl. an C 14.
3. Verknüpfung der Ringe A/B in cis-Konfiguration,
B/C in trans- "
C/D in cis- "

Bei den beiden Substanzen Prednison- und Progesteronbiguazon ist keine dieser Bedingungen erfüllt. Was beide Substanzen gemeinsam haben, sind die Seitengruppen an C 3 und C 20. Dabei handelt es sich jeweils um GUANYL-HYDRAZON.

Beide Substanzen sind als Dichloride in Wasser löslich.

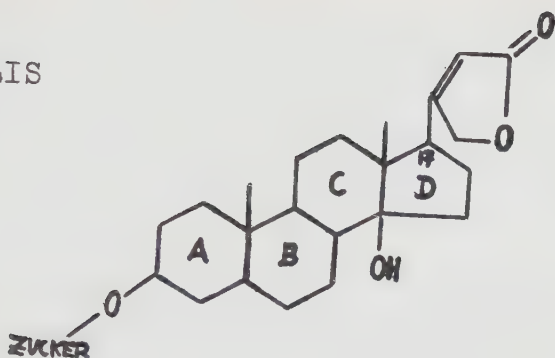
Prednisonbiguazon wurde freundlicherweise von der Firma BAYER zur Verfügung gestellt. Die erste Mitteilung über die Substanz erscheint von KRONEBERG u. Mitarb. auf der pharmakologischen Frühjahrstagung 1964 in Mainz.

Progesteronbiguazon wurde von Herrn Dr.K. JAHR im hiesigen pharmakologischen Institut synthetisiert.

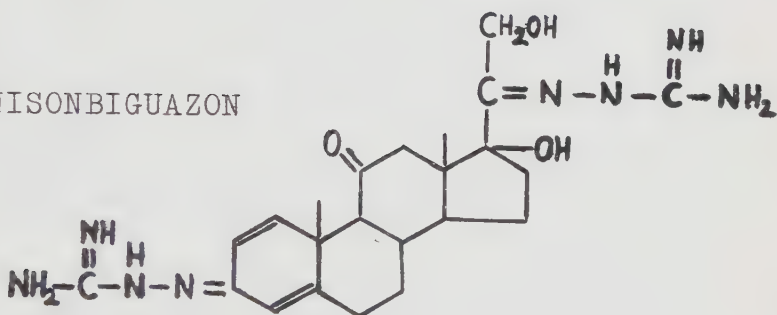
Versuchsverlauf

Nachdem die Präparation beendet und der venöse Zufluß freigegeben war, wurde der Blutdruck auf eine Höhe zwischen 60 und 70 mm Hg eingestellt. Auf dem Kymogramm wurde der arterielle Mitteldruck als waagrechte Linie aufgezeichnet; darunter die Kurve des Minutenvolumens, deren Grundlinie gleichzeitig die 0-Linie des Blutdrucks darstellte. In den ersten Minuten des Versuchs kam es manchmal noch zu einer leichten Steigerung von Minutenvolumen und Blutdruck. Deshalb wurde ein Vorlauf von 10-15 min eingehalten. Waren dann Minutenvolumen und Blutdruck konstant, wurde die Herzfrequenz gezählt. Dann wurde mit einer Tuberkulinspritze Hexobarbital in das venöse

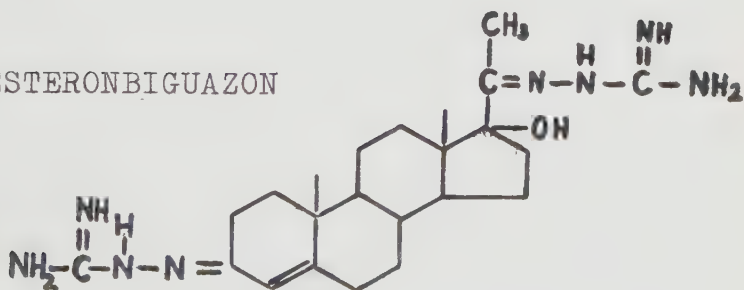
DIGITALIS



PREDNISONBIGUAZON



PROGESTERONBIGUAZON



Reservoir gegeben, bis eine Blutdrucksenkung von etwa 10 mm Hg erreicht war. Das Herz war dann deutlich erweitert. Die Herzfrequenz, die unter der Hexobarbitalwirkung abgesunken war, wurde wieder gezählt. Dann wurde die zu prüfende herzwirksame Substanz in das venöse Reservoir gegeben. Es wurde erst dann die nächste Dosis gegeben, wenn die vorausgegangene ihre volle Wirkung erreicht hatte: Nach der ersten Gabe des Herzmittels stieg der Blutdruck um einige mm Hg und stellte sich auf einer waagrechten Linie ein, und die nächste Dosis wurde gegeben.

Hatte die zu prüfende Substanz eine positiv inotrope Wirkung, dann kam es also zu einem Blutdruckanstieg infolge Zunahme des Minutenvolumens. Dieser Blutdruckanstieg setzte sich bis zu einer bestimmten Höhe fort, nahm dann aber trotz weiterer, möglichst gleichmäßiger Gabe des jeweiligen Cardiacums nicht mehr zu. Nun wurde so lange von der positiv inotrop wirkenden Substanz in das venöse Reservoir gegeben, bis das Herz toxische Reaktionen zeigte: Bigeminie, absolute Arrhythmie und Blutdruckabfall. In vielen Fällen ging diesem Zustand eine zunehmende Bradycardie voraus.

Diejenige Dosis des untersuchten Cardiacums wurde als "Maximale therapeutische Dosis" bezeichnet, deren nachfolgende Dosis keine weitere Blutdruckerhöhung mehr verursachte.

Als "Toxische Dosis" wurde diejenige Menge des Herzmittels bezeichnet, nach deren Gabe es zu Arrhythmie und Blutdruckabfall kam.

"Therapeutische Breite" = Toxische Dosis/Maximale therapeutische Dosis.

Das am HLP des Meerschweinchens gefürchtete Lungenödem trat in einigen Fällen gegen Versuchsende auf. Dann mußte die wirksame Substanz etwas rascher gegeben werden.

3. ERGEBNISSE

6 Experimente mit STROPHANTHIN.

Nr. 26 aus der ersten Serie ohne Angabe der Herzfrequenz.

Nr.	Datum	Tier	Hexo- barbital	Herzfre- quenz vor Stroph.	Maxim. therap. Dosis	Herzfre- quenz nach Stroph.	Toxische Dosis	Therap. Breite
26	5.7.63	♂ 190 g	5 mg		11 ♂		14 ♂	1,3
1	17.9.63	♂ 220 g	10 mg	130	7 ♂	192	11 ♂	1,6
5	18.9.63	♂ 230 g	24 mg	230	5 ♂	222	12,5 ♂	2,5
10	20.9.63	♂ 220 g	10 mg	240	7,5 ♂	240	17,5 ♂	2,3
14	23.9.63	♂ 210 g	16 mg	240	7,5 ♂	192	12,5 ♂	1,7
15	24.9.63	♂ 240 g	12 mg	240	7,5 ♂	240	15 ♂	2,0
n=6				226+12	7,6+0,8	217+11	13,8+0,9	1,9+0,18

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

11 Experimente mit PREDNISONBIGUAZON.

Versuche der ersten Serie ohne Angabe der Herzfrequenz.

Nr.	Datum	Tier	Hexo- barbital	Herzfrequenz vor Pred. big.	Maxim. therap. Dosis	Herzfrequenz nach Pred. big.	Toxische Dosis	Therap. Breite
13	27.6.63	♀ 270 g	10 mg		43 $\frac{1}{2}$		193 $\frac{1}{2}$	4,0
14	27.6.63	♀ 260 g	16 mg		43 $\frac{1}{2}$		96 $\frac{1}{2}$	2,0
15	23.6.63	♀ 270 g	13 mg		64 $\frac{1}{2}$		161 $\frac{1}{2}$	2,5
13	2.7.63	♂ 270 g	15 mg		43 $\frac{1}{2}$		129 $\frac{1}{2}$	2,7
3	13.9.63	♀ 240 g	24 mg	203	25 $\frac{1}{2}$	203	100 $\frac{1}{2}$	4,0
7	19.9.63	♀ 250 g	14 mg	222	20 $\frac{1}{2}$	200	75 $\frac{1}{2}$	3,7
16	24.9.63	♂ 210 g	13 mg	240	40 $\frac{1}{2}$	224	150 $\frac{1}{2}$	3,3
20	25.9.63	♂ 190 g	21 mg	240	50 $\frac{1}{2}$	224	135 $\frac{1}{2}$	2,7
25	26.9.63	♀ 210 g	10 mg	240	40 $\frac{1}{2}$	213	125 $\frac{1}{2}$	3,1
26	27.9.63	♀ 230 g	7 mg	250	40 $\frac{1}{2}$	262	115 $\frac{1}{2}$	2,7
23	27.9.63	♂ 210 g	10 mg	260	30 $\frac{1}{2}$	240	125 $\frac{1}{2}$	4,2
n=11				236+7	41+3,8	224+9	123+9,8	3,2+0,23

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

10 Experimente mit PROGESTERONBIGUAZON.

Versuche der Serie 1 ohne Angabe der Herzfrequenz.

Nr.	Datum	Tier	Hexo- barbital	Herzfrequenz vor Prog. big.	Maxim. therap. Dosis	Herzfrequenz nach Prog. big.	Toxische Dosis	Therap. Breite
16	28.6.63	♂ 230 g	10 mg		55 g		134 g	2,4
19	2.7.63	♀ 240 g	12 mg		39 g		146 g	3,7
21	3.7.63	♀ 270 g	12 mg		43 g		107 g	2,5
2	17.9.63	♂ 230 g	10 mg	240	40 g	216	150 g	3,3
11	20.9.63	♀ 220 g	3 mg	240	30 g	240	105 g	3,5
13	23.9.63	♀ 210 g	12 mg	240	65 g		155 g	2,4
19	25.9.63	♂ 220 g	12 mg	230	50 g	200	175 g	3,5
22	26.9.63	♂ 240 g	10 mg	260	40 g	250	100 g	2,5
23	26.9.63	♂ 210 g	14 mg	240	40 g	224	125 g	3,1
27	27.9.63	♂ 220 g	13 mg	240	40 g	240	100 g	2,5
n=10				241+3	44+3,2	228+3	130+3,4	3,0+0,19

$\bar{x} \pm s \bar{x}$

7 Experimente mit DIGITOXIGENIN.

Nr.	Datum	Tier	Hexo- barbital	Herzfrequenz vor Digit.	Maxim. therap. Dosis	Herzfrequenz nach Digit.	Toxische Dosis	Therapeut. Breite
4	18.9.63	♂ 230 g	10 mg	222	40 γ	240	130 γ	3, 3
8	20.9.63	♂ 250 g	14 mg	240	105 γ	222	230 γ	2, 2
9	20.9.63	♂ 230 g	16 mg	236	125 γ	218	250 γ	2, 0
17	24.9.63	♂ 240 g	12 mg	230	100 γ	218	300 γ	3, 0
18	25.9.63	♀ 220 g	12 mg	254	75 γ	250	300 γ	4, 0
21	25.9.63	♂ 210 g	14 mg	250	50 γ	230	200 γ	4, 0
24	26.9.63	♂ 220 g	16 mg	240	50 γ	204	200 γ	4, 0
n=7				239+4	73+12,4	226+6	230+22,9	3, 2+0, 23

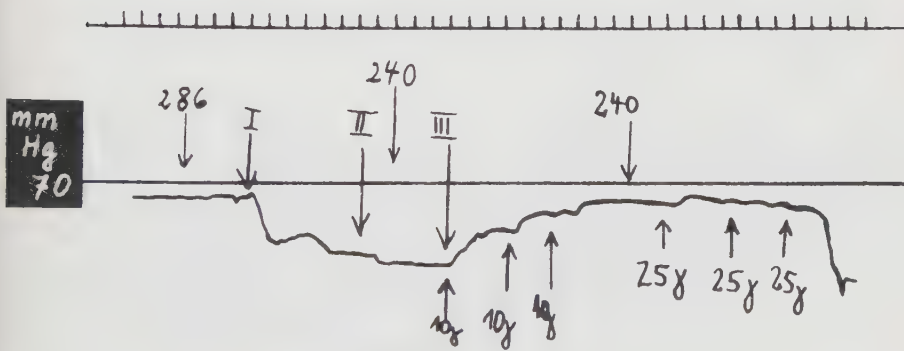
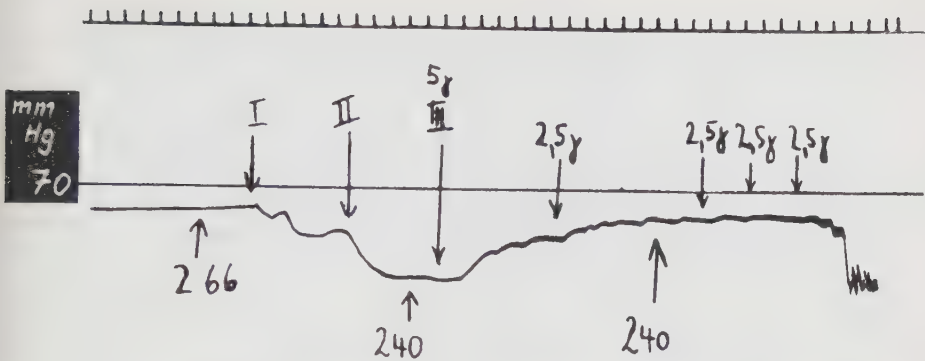
$\bar{x} + s\bar{x}$

Versuch Nr. 15

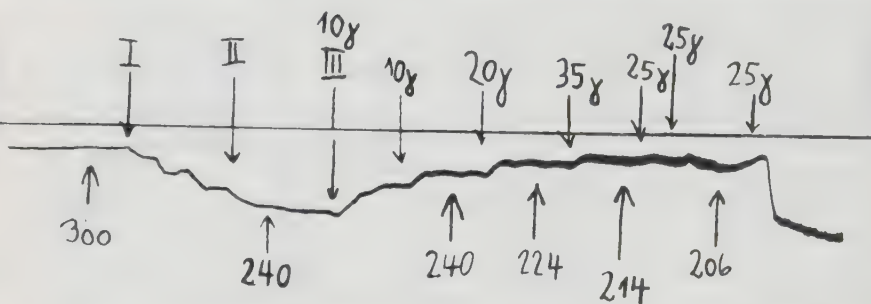
Ganz oben im Bild die Linie der Zeitschreibung, darunter die des Blutdrucks von 70 mm Hg, und die Aufzeichnung des Blutdrucks des IILP während des Versuchs. Darunter die Herzfrequenz pro Minute (266, 240, 240). Ganz unten im Bild das Minutenvolumen als breites Band, dessen Grundlinie zugleich die 0-Linie des Blutdrucks darstellt. Anstieg der Kurve bedeutet Abnahme des Minutenvolumens und umgekehrt. Von der Marke I-II wurden 12 mg Hexobarbital in das venöse Reservoir gegeben. Von der Marke III an wurde Strophanthin zugegeben. Die Herzfrequenz blieb unter Strophanthin konstant, während Minutenvolumen und Blutdruck zunahmen; d.h., das Schlagvolumen hat zugenommen, die untersuchte Substanz wirkte positiv inotrop. In diesem Versuch war die maximale therapeutische Dosis 7,5g, die toxische Dosis 15g, die therapeutische Breite 2,0.

Versuch Nr. 11

Der Versuch wurde mit Progesteronbiguazon durchgeführt. Zwischen den Marken I-II wurden 3 mg Hexobarbital zur Erzeugung der Herzinsuffizienz gegeben. Blutdruck, Minutenvolumen und Herzfrequenz sanken ab. Bei III wurde Progesteronbiguazon in das venöse Reservoir gegeben. Darauf kam es zu einem Anstieg des Minutenvolumens und Blutdrucks ohne Zunahme der Herzfrequenz; d.h. Progesteronbiguazon wirkt positiv inotrop, da das Schlagvolumen unter seiner Wirkung zugenommen hat. In diesem Versuch war die maximale therapeutische Dosis 30g, die toxische Dosis 105g, die therapeutische Breite 3,5.

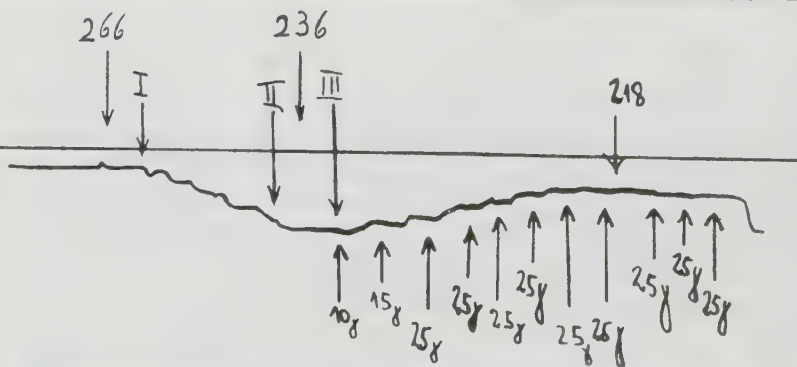


mm
Hg
70



0

mmHg
70



0

Versuch Nr. 16

Dieser Versuch wurde mit Prednisonbiguazon durchgeführt. Von I-II wurden 13 mg Hexobarbital in das venöse Reservoir gegeben. Herzfrequenz, Minutenvolumen und Blutdruck nahmen ab. Unter Prednisonbiguazon stiegen Minutenvolumen und Blutdruck an, während die Herzfrequenz noch etwas absank. Daraus folgt die Zunahme des Schlagvolumens und die positiv inotrope Wirkung von Prednisonbiguazon. Die maximale therapeutische Dosis war in diesem Fall 40 μ , die toxische Dosis 150 μ , die therapeutische Breite 3,8.

Versuch Nr. 9

Der Versuch wurde mit Digitoxigenin durchgeführt. Von I-II wurden 16 mg Hexobarbital zur Schädigung gegeben. Herzfrequenz, Minutenvolumen und Blutdruck nahmen ab. Unter der Wirkung von Digitoxigenin nahmen Minutenvolumen und Blutdruck zu, während die Herzfrequenz von 236 auf 218 Schläge pro Minute absank. In diesem Fall war die maximale therapeutische Dosis 125 μ , die toxische Dosis 250 μ , die therapeutische Breite 2,0.

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Da in vorhergehenden Untersuchungen eine positiv inotrope Wirkung der Substanzen Prednison- und Progesteronbiguazon am Meerschweinchenvorhof gefunden worden war, sollte in der vorliegenden Arbeit die Wirkung dieser Substanzen an der Kammermuskulatur des Herzens untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde das Herz-Lungenpräparat nach STARLING benutzt, da hier ein Blutkreislauf vorliegt, der weder von Gefäßreaktionen noch von zentralnervösen Regulationen beeinflusst wird. Irgendwelche Änderungen von Minutenvolumen oder Blutdruck können nur vom Herzen selbst ausgehen. Da es sich bei den künstlichen Blutgefäßen des HLP praktisch um starre Rohre handelt, ist der Blutdruck nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz eine Funktion des Minutenvolumens. Kommt es beispielsweise zu einer Herzinsuffizienz, so nimmt bei konstantem arteriellem Widerstand das Schlagvolumen ab, und bei konstanter Herzfrequenz muß eine Abnahme des Minutenvolumens erfolgen.

Am HLP zieht eine Abnahme des Minutenvolumens aber, nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz, automatisch eine Senkung des Blutdrucks nach sich. Daraus folgt, daß es vollkommen ausreicht, am HLP Blutdruck und Herzfrequenz zu registrieren, um die positiv inotrope Wirkung eines Herzmittels feststellen zu können, da ja aus diesen beiden Größen auf Veränderungen des Schlagvolumens geschlossen werden kann. Will man das Schlagvolumen quantitativ erfassen, ist es natürlich nötig, auch das Minutenvolumen zu messen.

Man kann so vorgehen, daß man nach einem Vorlauf mit konstantem Blutdruck das Herz schädigt. Hat man einen deutlichen und bleibenden Blutdruckabfall erreicht, zählt man die Herzfrequenz. Gibt man dann die zu prüfende Substanz in den Blutkreislauf und stellt eine Blutdruckerhöhung fest, dann muß das Schlagvolumen zugenommen haben, falls die Herzfrequenz nicht angestiegen ist. Die untersuchte Substanz wirkt also positiv inotrop.

Da die positiv inotrop wirkenden Pharmaka die Insuffizienz des Herzmuskels beseitigen, ohne eine weitere Leistungssteigerung hervorzurufen, kann man diejenige Dosis als "Maximale therapeutische Dosis" bezeichnen, deren nachfolgende keine weitere Leistungsverbesserung, d.h. Blutdruckerhöhung, bewirkt. In den wenigen Versuchen der ersten Serie wurden nur Minutenvolumen und Blutdruck registriert, so daß - streng genommen - in diesen Versuchen nur gesagt werden kann, daß die vier untersuchten Substanzen Minutenvolumen und Blutdruck erhöht haben, während über das Schlagvolumen nichts ausgesagt werden kann, weil die Herzfrequenz nicht gezählt wurde.

In den Versuchen der zweiten Serie aber wurde vor und nach der Gabe der "Maximalen therapeutischen Dosis" die Herzfrequenz gezählt. Alle vier un-

tersuchten Substanzen führten zu einer mittleren Frequenzabnahme um:

g-Strophanthin	4 %
Digitoxigenin	5 %
Prednisonbiguazon	5 %
Progesteronbiguazon	5 %

Prednisonbiguazon und Progesteronbiguazon erhöhten also das Schlagvolumen des Herzens, da unter ihrer Wirkung Minutenvolumen und Blutdruck zunahmen, während die Herzfrequenz konstant blieb oder abnahm; d.h. beide Substanzen wirken positiv inotrop. Nur in einem Fall bei Strophanthin (Nr.1), in einem Fall bei Digitoxigenin (Nr.4) und in einem Fall bei Prednisonbiguazon (Nr.26) kam es zu einem Anstieg der Herzfrequenz nach Gabe der maximalen therapeutischen Dosis. Bei Progesteronbiguazon kam es dagegen in keinem Fall zu einer Frequenzerhöhung.

Neben der positiv inotropen Wirkung der beiden Substanzen Prednison- und Progesteronbiguazon sollte ihre therapeutische Breite am HLP festgestellt und mit derjenigen der beiden Vergleichssubstanzen Strophanthin und Digitoxigenin verglichen werden. Als Mittelwerte der therapeutischen Breite wurden gefunden:

g-Strophanthin	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1,9 \pm 0,18$
Digitoxigenin	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 3,2 \pm 0,32$
Prednisonbiguazon	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 3,2 \pm 0,23$
Progesteronbiguazon	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 3,0 \pm 0,19$

Die Differenz der therapeutischen Breite von Digitoxigenin, Prednison- und Progesteronbiguazon war statistisch nicht signifikant. Dagegen war die therapeutische Breite des Strophanthin von derjenigen der drei übrigen Substanzen schon auf den ersten Blick deutlich verschieden.

Bei dem Vergleich der Mittelwerte nach STUDENT war für

$\bar{x}$ g-Strophanthin	-	$\bar{x}$ Digitoxigenin	$t = 2,364; 0,025 > P > 0,0125$
"	-	$\bar{x}$ Prednisonbiguazon	$t = 2,694; P < 0,01$
"	-	$\bar{x}$ Progesteronbiguazon	$t = 2,386; 0,025 > P > 0,0125$

Die therapeutische Breite von Digitoxigenin, Prednison- und Progesteronbiguazon ist also größer als die von g-Strophanthin.

Bezogen auf das Gewicht wirkte Strophanthin in einer mittleren "Maximalen therapeutischen Dosis" von 7,6 γ am stärksten. Es folgte Prednisonbiguazon

mit 41 μ g und Progesteronbiguazon mit 44 μ g.

Mit 78 μ g war Digitoxigenin am schwächsten wirksam.

Alle Werte beziehen sich auf ein Blutvolumen von 25 ml.

Es wurden Dosiswirkungskurven für g-Strophanthin und Progesteronbiguazon im halblogarithmischen System aufgetragen. Die "Maximale therapeutische Dosis" wurde = 100% gesetzt, und die Blutdruckerhöhung in Abhängigkeit von der Dosis betrachtet. Es ergab sich, daß die Kurve von Strophanthin steiler anstieg als die von Progesteronbiguazon. Es wurden Regressionen gerechnet und der b-Vergleich für beide Kurven durchgeführt. Für g-Strophanthin war $b = 164$, für Progesteronbiguazon war $b = 120$. Für beide Werte wurde wiederum der t-Test nach STUDENT durchgeführt, wobei sich ergab, daß $t = 1,93$ und $0,025 < P < 0,05$. Der Unterschied der Anstiegsteilheit der Dosiswirkungskurven von g-Strophanthin und Progesteronbiguazon liegt also an der Grenze der Signifikanz.

Von der ersten Serie der Versuche konnte nur ein Teil ausgewertet werden, weil Mängel in der Technik der Herz-Lungenpräparate, wie Blutverlust und Veränderung des venösen Einflußdrucks, unterliefen. In der zweiten Serie mit 23 Präparaten konnten zwei Versuche aus denselben Gründen nicht ausgewertet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein nach STARLING modifiziertes Herz-Lungenpräparat des Meerschweinchens beschrieben. Vom arteriellen Druck und der Herzfrequenz kann auf Veränderungen des Schlagvolumens geschlossen werden.
2. Prednison- und Progesteronbiguazon wirken am Herz-Lungenpräparat des Meerschweinchens nach Hexobarbitalschädigung positiv inotrop. In den Strukturformeln beider Substanzen fehlen die Gruppen und Konfigurationen, die für die positiv inotrope Wirkung der Digitalisglykoside und Digitaloide verantwortlich sind.
3. Die therapeutische Breite von Prednison- und Progesteronbiguazon ist größer als die von g-Strophanthin und etwa gleich der von Digitoxigenin.
4. Die toxische Wirkung von Prednison- und Progesteronbiguazon ist mit Bigeminie, Arrhythmie und Blutdruckabfall nicht von der toxischen Wirkung der Herzglykoside am HLP des Meerschweinchens zu unterscheiden.
5. Bezogen auf das Gewicht sind Prednison- und Progesteronbiguazon am HLP des Meerschweinchens schwächer wirksam als Strophanthin und stärker wirksam als Digitoxigenin.

LITERATUR

- S.Begovic u. P.Stern: Das Cardiopulmonalpräparat der Ratte.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 219, 333 (1953)
- M.v.Bubnoff, J.Krieg, H.Amiri: Über die Wirkung von k-Strophanthin am Herz-Lungenpräparat der Ratte und des Meerschweinchens.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 227, 111 (1955)
- A.Ehmer, K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann, H.Reuter, U.Wollert:
Progesteronbisguanylhydrazon als Vertreter einer neuen herzwirk-
samen Substanzgruppe.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. (im Druck)
- A.Ehmer, K.Jahr, G.Kuschinsky, H.Lüllmann, E.Mutschler, U.Wollert:
Über die Wirkung einfacher Bisguanylhydrazone auf Herzgewebe.
(Erscheint zur Pharmakol.Frühjahrstagung 1964 in Mainz)
- H.F.Häusler u. M.Wieland: Die Wirkung von g-Strophanthin am Herz-Lun-
genpräparat des Meerschweinchens bei Hypothermie, Normal-
temperatur und Hyperthermie.
Arch.exp.Pathol.u.Pharmakol. 242, 403 (1962)
- R.Knebel: Über den Einfluß des elastischen Widerstandes auf die Kreislauf-
verhältnisse am Herz-Lungenpräparat.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 197, 496 (1941)
- R.Knebel: Die Elastizitätsverhältnisse des arteriellen Systems am Starling-
schen Herz-Lungenpräparat.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 197, 485 (1941)
- O.Krayer: Versuche am insuffizienten Herzen.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 162, 1 (1931)
- G.Kroneberg, K.Stoepel, S.Schütz, K.H.Meyer, E.Schraufstätter:
Synthetische Verbindungen mit Digitaliswirkung. (Erscheint zur
Pharmakologischen Frühjahrstagung 1964 in Mainz).
- E.H.Starling: Das Herz-Lungenpräparat, Handbuch der biologischen Arbeits-
methoden.
Berlin - Wien 1923.

LEBENS LAUF

Am 7.10.1937 wurde ich als Sohn des Werkmeisters Ludwig Ehmer und seiner Ehefrau Elisabeth Ehmer, geb. Nies, zu Herxheim b.L. in der Pfalz geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit trat ich in das Humanistische Gymnasium in Speyer ein.

Nach der Quinta wechselte ich in das Humanistische Gymnasium Landau/Pfalz, wo ich im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend studierte ich in Würzburg, Frankfurt a.M., Düsseldorf, Freiburg i.Br. und Heidelberg Medizin.

Im Dezember 1962 legte ich in Heidelberg das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1.1.1963 bis 1.5.1963 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz. Seit dieser Zeit bin ich im hiesigen Pharmakologischen Institut Assistent.

